

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Makar**

**Kirurški zahvati u nedonoščadi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za dječju kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr. sc. Tomislava Luetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## KRATICE

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

LBW – niska rodna masa (low birth weight)

VLBW – jako niska rodna masa (very low birth weight)

ELBW – izrazito niska rodna masa (extremely low birth weight)

RTG – rendgenogram

EKG – elektrokardiogram

RDS – respiratorni distres sindrom

NP – neonatalni pneumotoraks

GA – gestacijska dob (gestational age)

PMA – postmenstrualna dob (postmenstrual age)

PCA – postkonceptijska dob (postconceptual age)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

ICU status – intensive care unit status

ROP – retinopathy of prematurity

KMC – Kangaroo mother care

CPAP – continuous positive airway pressure

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD .....	1
1.1. PRIJEVREMENI POROĐAJ.....	1
1.2. SMRTNOST I POBOLJEVANJE NEDONOŠČADI.....	2
1.3. FIZIOLOŠKE OSOBITOSTI NEDONOŠČETA .....	3
2. KARAKTERISTIKE PREMATURITETA .....	5
2.1. METABOLIZAM – TEMPERATURNNA REGULACIJA.....	5
2.2. PLUĆNA FIZIOLOGIJA I RESPIRATORNI DISTRES SINDROM .....	6
2.3. KARDIOVASKULARNI ASPEKTI .....	7
2.4. NEUROLOŠKI ASPEKTI .....	8
2.5. GASTROINTESTINALNI ASPEKTI .....	8
3. SPECIFIČNOSTI KIRURGIJE U NEDONOŠČADI.....	9
4. NAJČEŠĆE KIRURŠKE INTERVENCIJE U NEDONOŠČADI .....	10
4.1. NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITIS.....	10
4.2. INGVINALNA HERNIJA .....	12
4.3. NEONATALNA INTESTINALNA OPSTRUKCIJA .....	15
4.4. KONGENITALNE ANOMALIJE .....	16
4.4.1. SRČANE MALFORMACIJE.....	16
4.4.2. MALFORMACIJE RESPIRATORNOG SUSTAVA .....	18
4.4.3. MALFORMACIJE PROBAVNOG SUSTAVA .....	21
4.4.4. RETINOPATIJA U PREMATURITETU .....	22
5. SPECIFIČNOSTI ANESTEZIJE U NEDONOŠČADI .....	23
6. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE I RIZICI KIRURŠKOG LIJEČENJA .....	25
7. ZAKLJUČAK .....	28
8. ZAHVALE.....	29
9. LITERATURA.....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	37

## SAŽETAK

**Naslov:** Kirurški zahvati u nedonoščadi

**Autor:** Petra Makar

Prijevremeni porođaj predstavlja ozbiljan medicinski izazov i trajan problem perinatalne medicine zdravstvenih sustava većine zemalja u svijetu. Prijevremeno rođena novorođenčad su u trenutku porođaja fiziološki i metabolički nezrela, te im često nedostaje samoregulatorna sposobnost odgovarajućeg odgovora na izvanmaterničnu okolinu. Nedonoščad ima ovisno o gestacijskoj dobi različitu učestalost bolesti povezanih s nedonošenošću, a smrtnost im je desetak puta veća od smrtnosti novorođenčadi rođene na termin. Pobol povezan s prijevremenim rađanjem nastavlja se često i kasnije u životu, i očituje se nerijetko trajnim oštećenjima različitih organskih sustava posebice neurorazvojnim poremećajima. U Republici Hrvatskoj stopa prijevremenog rađanja bilježi stalni blagi porast i iznosi oko 6%. Kontinuirani napredak perinatologije i novorođenačkog intenzivnog liječenja i skrbi utjecao je na smanjenje posljedica prijevremenog porođaja, i na veće preživljavanje nezrelije nedonoščadi, te paralelno i na razvoj novorođenačke kirurgije koja omogućuje uspješno liječenje kirurških bolesti nedonoščadi male i vrlo male porođajne težine. Najčešće indikacije za kirurško liječenje nedonoščadi su stečene bolesti povezane s višeorganskom nedostatnošću prematuriteta: perforacije tijekom ishemičkih ili upalnih promjena crijeva (nekrotizirajući enterokolitis, spontane crijevne perforacije), crijevne opstrukcije povezane s funkcionalnom nedostatnošću probavnog sustava i komplikacije preponskih kila. Kongenitalne anomalije u skupini prijevremeno rođenih čine oko 30% indikacija za kirurško liječenje. Poboljšanja u prijeoperacijskoj stabilizaciji, anesteziološkim postupcima, kirurškim tehnikama i poslijeoperacijskom postupanju rezultiraju poboljšanjem ishoda liječenja prijevremeno rođene djece. Takvi dobri rezultati liječenja potiču promjene u postupnicima dijagnostičkog i terapijskog donošenja odluka u liječenju nedonoščadi s kirurškim bolestima.

**Ključne riječi:** prijevremeni porođaj, nedonošće, novorođenačka kirurgija

## SUMMARY

**Title: Surgical interventions in premature infants**

**Author: Petra Makar**

Preterm birth presents a serious medical challenge and a lasting problem of perinatal medicine for health systems in most countries around the world. Prematurely born infants are at birth physiologically immature and their metabolism is not completely developed, and often lack self-regulatory ability to respond appropriately to the outside world. Premature infants have a different frequency of prematurity-related illnesses depending on the gestational age, and their mortality is ten times greater than that of infants born in term. The morbidity associated with preterm birth frequently continues later in life and is often manifested in permanent damage to various organic systems, especially by neurodevelopmental disorders. The rate of premature births in Croatia is steadily increasing and is now about 6%. Continuous advance in perinatology and intensive care in newborns have contributed to reducing the consequences of premature birth, to greater survival of immature neonates, and also to the development of neonatal surgery which can successfully treat surgical diseases in low and very low birth weight neonates. The most common indications for surgical treatment of premature infants are acquired diseases associated with multiple organ insufficiency of prematurity: perforation due to bowel changes caused by ischemia or inflammation (necrotizing enterocolitis, spontaneous intestinal perforation), intestinal obstruction associated with functional dysfunction of the digestive tract and complications of inguinal hernia. Congenital anomalies in the group of premature births make about 30% of the indications for surgical treatment. Improvement in preoperative stabilization, anesthesiological procedures, surgical techniques and postoperative treatment also result in improving the outcome of preterm infants' therapy. Such good treatment encourages changes in the procedures of diagnostic and therapeutic decision making in the treatment of preterm infants with surgical diseases.

**Keywords:** preterm birth, premature infant, newborn surgery

# 1. UVOD

## 1.1. PRIJEVREMENI POROĐAJ

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije prijevremeno rođenim se smatra svako novorođenče rođeno prije navršenih 37 tjedana. (1) Procjenjuje se da se godišnje u svijetu rodi oko 15 milijuna nedonoščadi, što je otprilike oko 11% svih živorođenih. (2) U Republici Hrvatskoj stopa prijevremenog rađanja bilježi stalni blagi porast – od 5,3% 2008. godine do 6,5% 2013. godine. (3) U usporedbi s razvijenim i srednje razvijenim zemljama svijeta incidencija prijevremenog porođaja u Republici Hrvatskoj je niža što se pripisuje mjerama primarne prevencije. (4,5)

Uzroci prijevremenog porođaja nisu u 50% slučajeva poznati. Uzročni činitelji uključuju bolesti majke i ploda, genetske i okolišne utjecaje, liječenje neplodnosti te socioekonomske i psihološke činitelje. (6) Najčešćim uzrokom prijevremenog porođaja smatra se infekcija majke (bakterijska vaginoza, infekcija mokraćnih puteva), infekcija ploda ili infekcija posteljice (prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, korioamnionitis). Zastoj rasta i prirodne greške u razvoju, s fetalne strane, te preeklampsija, povišeni krvni tlak u trudnoći, kronične bolesti, trombofilija te stanja prerastegnute maternice (višeplodne trudnoće, razvojne anomalije maternice), također, pridonose porastu incidencije prijevremenog porođaja. (7,8)

Učestalost akutnih i kroničnih bolesti i poremećaja povezanih s nedonošenošću ovisna je o gestacijskoj dobi te je veća što je gestacijska dob manja. (9, 10) Medicinske intervencije s ciljem smanjenja bolesti i poremećaja povezanih s nedonošenošću, primarno se usmjeravaju preventivno na produljenje gestacije. Jedna od mogućnosti je primjena tokolitičke terapije kako bi se prenatalno mogli primijeniti kortikosteroidi i magnezijev sulfat radi povoljnih učinaka na plod. (11) Primjena kortikosteroida smanjuje i neonatalnu smrtnost, poboljšava bolničko preživljavanje te smanjuje broj neurorazvojnih posljedica i cerebralne paralize. (12,13) Optimalan se učinak na zdravlje nedonoščeta postiže kada su kortikosteroidi primijenjeni od prvog do sedmog dana prije poroda. (14) Primjena magnezijevog sulfata

dokazano ima njegovo neuroprotektivno djelovanje na plod te postnatalno smanjuje učestalost cerebralne paralize za 30 do 40%. (15)

Blokatorima kalcijevih kanala može se produljiti gestacija za 48 h te oni osim što odgađaju porod, smanjuju u novorođenčadi učestalost respiratornog distres sindroma, nekrotizirajućeg enterokolitisa i intraventrikularnog krvarenja. (16, 17)

## **1.2. SMRTNOST I POBOLIJEVANJE NEDONOŠČADI**

Anatomska i funkcionalna nezrelost različitih organa i organskih sustava nedonoščeta smanjuje njegovu sposobnost prilagodbe na ekstrauterinu sredinu. Niža gestacijska dob, manja porođajna težina, praćena je uvijek nižom funkcionalnom zrelošću te većim rizikom pobolijevanja i smrtnosti nedonoščeta. Mortalitet nedonoščadi ovisi i o stupnju razvijenosti perinatalne zaštite, te je znatno niži ako se sve rizične trudnoće pravovremeno antenatalnim transportom upućuju u jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi u bolnice tercijarne razine, po principima regionalizacije. (18)

Komplikacije nedonošenosti vodeći su uzrok smrti djece ispod 5 godina, (19) a u prognozi preživljenja veliku ulogu ima rodna masa (vidi tablicu br. 1). Nedonoščad niske rodne mase ispod 2499 g (LBW), jako niske rodne mase ispod 1499 g (VLBW) i nedonoščad izuzetno niske rodne mase, manje od 1000 g (ELBW) se zbog boljeg praćenja pobolijevanja i smrtnosti posebno izdvajaju. Granica sposobnosti za ekstrauterini život nedonoščeta je rodna masa od otprilike 500 do 600 g, iako ima preživjele nedonoščadi rodne mase i manje od 500 g. (20) Osim o rodnoj masi, pobolijevanje i mortalitet ovisi o gestacijskoj dobi. U tu svrhu nedonoščad se s obzirom na dob svrstava u sljedeće podskupine: kasna nedonoščad (rođena između 34. i 36. tjedna), umjerena nedonoščad (rođena između 28. i 33. tjedna) i ekstremna nedonoščad (rođena prije 28. tjedna). Nedonoščad rođena od 32. do 37. tjedna ima sedam puta veći rizik umiranja u novorođenačkom razdoblju i 2,5 puta veći rizik umiranja u postneonatalnom razdoblju u usporedbi s terminskom novorođenčadi. (21) Granica sposobnosti za ekstrauterini život nedonoščeta je 22. tjedan gestacije. (20)



Iako se napretkom perinatalnog liječenja stopa smrtnosti smanjuje, dugoročnim praćenjem morbiditeta preživjele nedonoščadi pokazana je velika učestalost cerebralne paralize i ozbiljnih neuroloških komplikacija. Osim neuroloških, kognitivnih poteškoća u učenju i psihosocijalnom razvoju, prijevremeno rođena djeca su ugrožena i zbog kroničnih somatskih bolesti tijekom života. (22)

Kronični problemi posljedica su bronhopulmonalne displazije, vezani su uz probleme vida zbog retinopatije, zbog slabijeg napredovanja na težini, zbog sindroma kratkog crijeva po operaciji nekrotizirajućeg enterokolitisa.

RODNA MASA U GRAMIMA					
	500-999	1000-1499	1500-2499	svi 500-2499	2500 i više
Rođenih u masenoj skupini na 100 svih živorođenih	0.3%	0.4%	4%	4.7%	95.3%
Rani neonatalni mortalitet (na 1000 živorođenih u masenoj skupini)	405‰	60‰	7.5‰	37.8%	0.44%

**Tablica 1. RAĐANJE DJECE MALE RODNE MASE I NJIHOV RANI NEONATALNI MORTALITET U HRVATSKOJ 2013.** preuzeta iz Mardešić D, Benjak V (2016), *Novorođenčad, Mardešić i suradnici, ur. Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga*

### 1.3.FIZIOLOŠKE OSOBITOSTI NEDONOŠČETA

Liječenje nedonoščadi često može biti vrlo složeno te se bez planiranja, timskog rada, dobro izučenog osoblja i odgovarajuće opreme u tercijarnom zdravstvenom centru ne mogu polučiti najbolji mogući ishodi. Dobri rezultati liječenja počivaju na dobrom poznavanju i razumijevanju osobitosti fiziologije nedonoščadi.

Funkcijska nezrelosti organa i organskih sustava otežava prijevremeno rođenoj novorođenčadi prilagodbu na ekstrauterini život i izlaže ih pojedininim, za tu dobnu skupinu čestim

patofiziološkim stanjima. Takva stanja i bolesti posljedica su njihove temperaturne nestabilnosti, respiratornih, kardiovaskularnih, hematološko-metaboličkih, gastrointestinalnih, neuroloških i infektivnih problema tog razvojnog doba.

Nedonošćad su često žrtvom respiracijskog zatajenja posljedično nezrelim i osjetljivim respiratornim strukturama što zahtijeva pojačanu respiratornu potporu (strojna ventilacija ili CPAP, O<sub>2</sub>) kako bi se omogućila potrebna oksigenacija. Smanjenom mehaničkom učinku ventilacije dodatno pridonosi mala količina surfaktanta, a nezrelost centra za disanje odgovorna je za njihovu sklonost apnejama.

Spomenuta nezrelost pluća, praćena i nezrelošću ekskretorne sposobnosti bubrega za vodikove ione predstavlja podlogu za razvoj acidoze što uvelike otežava niz vitalnih funkcija i izlaže nedonošće novim poteškoćama poput smanjene kontraktilne snage miokarda . (20)

Prijevremeno rođena djeca imaju povećan udio vode u organizmu u odnosu na djecu rođenu u terminu. Udio vode u organizmu u djece rođene u terminu iznosi 75% dok ukupni udio vode u organizmu u nedonoščadi iznosi 90%. Gubitak težine u nedonoščadi tijekom prvog tjedna života iznosi 10-15% što je gotovo duplo više u odnosu na donošenu djecu koja izgube 5-10% svoje težine. Navedeni gubitak je to veći što je gestacijska dob manja. (23)

U prvim danima i satima života svako nedonošće treba dobivati trajnu intravensku infuziju 5%-tne ili 10%-tne otopine glukoze uz dodatak minimuma elektrolita radi održavanje ravnoteže dok se ne postigne dovoljan oralni unos. Time se u velikoj mjeri smanjuje opasnost od hipoglikemije i dehidracije.

Velika brzina rasta u prvim mjesecima života nedonoščadi uzrokuje brzu potrošnju malenih rezerva kalcija i željeza dobivenih od majke. Stoga postoji veća sklonost razvoja rahitisa i sideropenične anemije. Optimalnom prehranom to je moguće izbjeći no, nije ju lako postići zbog niza poteškoća. Optimalna rana prehrana esencijalna je za rast i neurološki razvoj i može utjecati na zdravlje tijekom života. Refleksi gutanja, sisanja i disanja i njihova koordinacija slabo su razvijeni, kapacitet želuca je mali i postoji opasnost od regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja. Apsorpcija hranjivih tvari je smanjena zbog nedostatne sekrecije gastrointestinalnih hormona. Nedonošćad VLBW primaju nutrijente u posebno pripremljenim parenteralnim otopinama, koje se dostavljaju preko središnjeg venskog katetera, enteralno se

hrane izdojenim majčinim mlijekom ili sa specijalnim formulama za prijevremeno rođenu novorođenčad preko orogastrične sonde. Usprkos agresivnoj ranoj prehrani mnoga nedonoščad niske porođajne težine zaostaju u rastu. Uz „idealni“ industrijski pripravak kravljeg mlijeka za prehranu nedonoščadi, danas se u prehranu nastoji sve više uključiti majčino mlijeko jer je utvrđeno da „predterminsko majčino mlijeko“ sadržava u prvim danima i tjednima veće koncentracije proteina, natrija i kalija, uz podjednake količine kalcija i fosfata te nešto manje količine laktoze i masti, a time i same energije. (20)

## **2. KARAKTERISTIKE PREMATURITETA**

### **2.1. METABOLIZAM – TEMPERATURNI REGULACIJA**

Nedonoščad je osobito sklona hipotermiji zbog slabih mišićnih pokreta i smanjene sposobnosti stvaranja topline, povećanim gubitkom zbog nezrelih vazoaktivnih refleksa, velikog odnosa tjelesne površine prema tjelesnoj masi i zbog oskudno razvijenog potkožnog masnog tkiva kao termičkog izolatora. Male zalihe glikogena i smeđeg masnog tkiva te često nedovoljna oksigenacija ometaju proizvodnju topline. (20) Duži periodi stresa pothlađivanja mogu uzrokovati štetne učinke kao hipoglikemiju, respiratorni distres, hipoksiju, metaboličku acidozu, NEC i nenapredovanje na težini. (24) Nužno je stoga nedonoščad liječiti i njegovati u neutralnoj termalnoj okolini. Na temperaturi zraka kod koje nedonošče s normalnom tjelesnom temperaturom ima minimalnu metaboličku razinu i posljedično minimalnu potrošnju kisika. (25) U njezi stabilne nedonoščadi, kao nadopuna i pojačanje, standardne medicinske njege primjenjuje se i Kangaroo mother care (KMC). Model složene njege u koju su uključeni majka, novorođenče i obitelj, a sastoji se od kangaroo pozicije (kontinuirani, produženi kožni kontakt na prsima majke), kangaroo hranjenja (dojenje na majčinim prsima) i aktivnog uključivanja obitelji. Studije su izvijestile da kontinuirana KMC smanjuje rizik mortaliteta pri otpustu za 40%. Također da je rizik od nozokomijalnih infekcija uz KMC niži

za 51% u usporedbi s konvencionalnom skrbi. Ako ne postoji mogućnost sprovođenja stalne KMC, preporučuje se sprovoditi povremena KMC jer studije potvrđuju da je rizik mortaliteta, hipotermije i infekcija smanjen u odnosu na konvencionalnu skrb. Nestabilna i teže bolesna nedonoščad treba ipak biti zbrinuta u termoneutralnoj okolini, u inkubatoru ili zračnim grijačima gdje će s minimalnim metaboličkim naporima održavati tjelesnu temperaturu u urednim granicama. Za sam potencijalno potrebni transport netom rođenog prematurusa u prevenciji hipotermije koriste se plastični pokrivači i vreće, no za njihovu učinkovitost nema još dovoljno dokaza. (23)

## 2.2. PLUĆNA FIZIOLOGIJA I RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Respiratorni distres sindrom (hijalinomembranska plućna bolest, novorođenačka plućna hiposurfaktoza) još je i danas unatoč dobrim mogućnostima prevencije i liječenja važan uzrok pobola i smrti nedonoščadi. U svijetu od RDS-a obolijeva 1-2% sveukupne novorođenčadi. Uzrok mu je nedovoljna sinteza surfaktanta u plućima prijevremenog djeteta. Nedostatna količina surfaktanta uzrok je nestabilnosti alveola. Alveole ne zadrže određenu količinu zraka na kraju ekspirija i velik ih broj kolabira. Da bi se kod sljedećeg inspirija otvorile potreban je dodatan napor, međutim to kod mnogih ne uspijeva i nastaju mikroatektaze. Tako nastale hipoksemija, hiperkapnija i acidemija uzrokuju plućnu vazokonstrikciju s neravnomjerno raspodijeljenom i globalno smanjenom perfuzijom pluća. RDS se dominantno očituje tahidispnejom i cijanozom. Komplikacije su brojne, međutim, najznačajnija i najozbiljnija je bronhopulmonalna displazija. (20)

Primjena kisika jedna je od metoda liječenja. Tijekom ventilacije prematurusa rođenih u 32. tjednu gestacije ili ranije, koristi se 30%-tni kisik. Povećanje koncentracije kisika dolazi u obzir jedino ako je frekvencija srca manja od 60 u minuti 30 sekundi nakon adekvatne ventilacije 30%-tnim kisikom ili zrakom. Ako se ne postigne minimalno parcijalni tlak kisika od 8 kPa, idući korak je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka (CPAP) u dišne putove uz primjenu kisika. Rana primjena CPAP terapije, odmah po postavljenoj dijagnozi, smanjuje rizik za od respiratornog zatajenja koje zahtijeva mehaničku ventilaciju, za 36% smanjuje

rizik komplikacija koje bi zahtijevale liječenje surfaktantom, za 54% manja je incidencija sepse te smanjuje incidenciju intraventrikularnog krvarenja. Negativni aspekt liječenja RDS-a CPAP-om razvoj je pneumotoraksa. U djece koja su intubirana i ventilirana preporučuje se terapija surfaktantom. Surfactant može biti animalnog podrijetla i sintetski (protein free i protein containing). Surfactant animalnog podrijetla smanjuje rizik za neonatalni mortalitet za 32% u usporedbi s liječenjem bez surfaktanta, dok protein free sintetski surfaktant taj rizik smanjuje za 27%. Animalni surfaktant ne smanjuje incidenciju bronhopulmonalne displazije, dok protein free sintetski surfaktant tu incidenciju smanjuje za 25%. Rizik razvoja pneumotoraksa (uključujući pneumomediastinum i pneumoperikard) za 49% je veći kod upotrebe protein free sintetskog surfaktanta u usporedbi s animalnim. Protein containing surfaktant smanjuje rizik za razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa za 40% u usporedbi s animalnim surfaktantom. Nadomjesno liječenje surfaktantom u intubirane djece s RDS-om treba biti primijenjeno rano, unutar dva sata od samog rođenja. Profilaktička primjena surfaktanta u prijevremeno rođene djece se ne preporučuje. (26)

### **2.3. KARDIOVASKULARNI ASPEKTI**

Kod samog porođaja i tijekom prvih dana života prisutna je hipotenzija i hipoperfuzija, poglavito u nedonoščadi niske porođajne mase. Hipotenzija je prisutna u jednoj trećini rođenih prije 30.tjedna gestacije. U 80% slučajeva najmanja je u 5 do 12 sati starosti i s vremenom se poboljšava čemu u prilog govori podatak da manje od 5% novorođenih ima niski sistemski protok s 48 h starosti. Studije su pokazale da je progresivno normaliziranje sistemskog protoka više posljedica promjene vaskularnog otpora nego li krvnog tlaka. U nedonoščadi se autonomne funkcije regulacije – baroreceptori i kemoreceptori još razvijaju i njihov odgovor na akutnu arterijsku hipotenziju je nezreo. Posljedica je hipoperfuzija organa i potencijalna ishemija. No, prematurusi imaju značajno povećanu anaerobnu toleranciju i sposobnost da prežive velike inzulte bez ili samo s ograničenim oštećenjem. (27)

## 2.4. NEUROLOŠKI ASPEKTI

Nedonoščad je, u usporedbi s u terminu rođenom djecom, ugroženija perinatalnim oštećenjima mozga: perinatalnom hipoksijom, intrakranijalnom hemoragijom i porodnom traumom. Razlog je to pronalasku grubih oštećenja u obliku jasne cerebralne paralize u kasnijem razvoju. Uz gruba oštećenja, nisu rijetki jedva uočljivi poremećaji motorike, senzornih funkcija – sluha i vida, mentalnih funkcija i kompleksne pojave koje se označavaju zajedničkim nazivom „minimalne cerebralne disfunkcije“. (20) Studije su pokazale da primjena magnezijevog sulfata trudnicama koje su pod rizikom poroda prije 32. tjedna gestacije prevenira cerebralnu paralizu u dojenčadi i djece. Rizik za pojavu cerebralne paralize smanjen je u skupini izloženoj magnezijevom sulfatu za 30%. Također, za 39% smanjen je rizik za izoliranu značajnu motornu disfunkciju. Magnezijev sulfat u svrhu neuroprotekcije potrebno je primijeniti samo ako je izgledno da će prijevremeni porođaj nastupiti u sljedeća 24 sata. Točna doza je još u stadiju istraživanja. Dosad je statistički značajnu razliku postigla doza od 6 g intravenski kroz 20-30 min uz održavanje s 2 g/h do porođaja ili do 24 sata, ovisno što nastupi prije. (26)

## 2.5. GASTROINTESTINALNI ASPEKTI

Prematuritet ima reperkusije i na gastrointestinalni sustav. S razvojem gastrointestinalnog trakta, dolazi do povećanja duljine crijeva, povećanja apsorpcijske površine zbog enormnog razvoja vila i mikrovila. Važan aspekt gastrointestinalnog razvoja je i uredan motilitet. Motilitet tankog crijeva značajnije je lošiji u prematurusa nego li u donošene djece. Uzrok smanjenom motilitetu je intrinzični imaturitet enteralnog živčanog sustava. Inkompletna inervacija i oskudan motilitet dovode do staze crijevnog sadržaja i bakterijskog prerastanja. Povećana permeabilnost, niske razine protektivne sluzi i imunoglobulina A te niske regenerativne sposobnosti rezultiraju velikim potencijalom za pokretanjem upalnog odgovora i posljedično oštećenjem tkiva. (28) Enteralna prehrana, posebno majčino mlijeko inducira u nedonoščeta ubrzano dozrijevanje sluznice crijeva, nekih hidrolitičkih enzima, apsorpciju

nutrijenata, motilitet crijeva i mikrobiološku kolonizaciju. Takvi podaci snažno podupiru koncept minimalnog enteralnog hranjenja radi poboljšanja adaptacije nezrelog crijeva. (29)

### **3. SPECIFIČNOSTI KIRURGIJE U NEDONOŠČADI**

Kontinuirani napredak perinatologije i novorođenačkog intenzivnog liječenja utječe na smanjenje posljedica prijevremenog porođaja i na veće preživljavanje nezrelije nedonoščadi. Nezrela nedonoščad, shodno specifičnostima prematuriteta, uz intenzivno liječenje često zahtijeva i kirurško liječenje. Poboljšanja u novorođenačkoj kirurgiji, preoperativnoj pripremi i postoperativnoj skrbi dovode do uspješnog kirurškog liječenja najugroženijih pacijenata te i onih s malom i vrlo malom porođajnom težinom. Kirurška problematika koja se prezentira u nedonoščadi obuhvaća grupu jedinstvenih stanja za taj period života koja se gotovo nikad ne viđaju u starije djece (30). Najčešće indikacije za kirurško liječenje nedonoščadi su stečene bolesti povezane s višeorganskom nedostatnošću prematuriteta: nekrotizirajući enterokolitis, spontane crijevne perforacije tijekom ishemičkih ili upalnih promjena crijeva, crijevne opstrukcije povezane s funkcionalnom nedostatnošću probavnog sustava i komplikacije ingvinalnih hernija, dok kongenitalne malformacije čine 30% indikacija za kirurško liječenje.

## **4. NAJČEŠĆE KIRURŠKE INTERVENCIJE U NEDONOŠČADI**

### **4.1. NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITIS**

Nekrotizirajući enterokolitis (NEK) najčešće je životno ugrožavajuće gastrointestinalno stanje u nedonoščadi u jedinicama intenzivnog liječenja. Incidencija NEK-a povezana je s gestacijskom dobi i porođnom masom – što su gestacijska dob i porođna masa manji incidencija NEK-a je veća. Incidencija NEK-a u nedonoščadi niske porođajne mase iznosi oko 15%. NEK je upalna bolest crijeva nedonoščadi čija patogeneza još nije dokraja razjašnjena, ali pretpostavlja se da faktori povezani s enteralnim hranjenjem, aberantnom bakterijskom kolonizacijom, hipoperfuzijom i ishemijom predstavljaju važnu ulogu u nastanku bolesti. Enteralno hranjenje nedonoščadi smatra se činiteljem koji prekida integritet nezrele mukozne barijere i pokreće upalnu kaskadnu reakciju. Motilitet crijeva koji se ne uspostavlja prije 34. tjedna gestacije pridonosi stazi crijevnog sadržaja i samim time eksponira crijevni epitel potencijalno štetnim agensima koji pokreću upalnu kaskadnu reakciju. U nezrelom crijevu nedonoščadi apsorpcija sadržaja je loša i potencijalno dolazi do proliferacije bakterija koje proizvode intraluminalne plinove i dovode do distenzije, intestinalne pneumatoze i povišenog intraluminalnog tlaka koji rezultirala smanjenjem krvnog protoka te se tako zatvara začarani krug koji vodi u ishemiju i nekrozu crijeva.

Simptomi i znakovi kojima se u svojim početcima manifestira NEK nespecifični. Uključuju nestabilnu tjelesnu temperaturu, apneju, bradikardiju, epizode smanjenje saturacije kisikom, letargiju i iritabilnost. Laboratorijski testovi govore u prilog nespecifičnoj upali. Prisutna je leukocitoza, uključujući trombocitopeniju i metaboličku acidozu koja govori u prilog progresije bolesti. Radiološka obrada podrazumijeva RTG abdomena s intestinalnom pneumatozom kao patognomoničnim znakom. Težina bolesti je graduirana Bellovim kriterijima. Postoje tri stadija bolesti. Pacijenti koji spadaju u stadij 1 prema Bellu (suspekti NEK) imaju umjerene nespecifične simptome, uz povraćanje, okultno krvarenje u stolici i umjerenu distenziju abdomena. Radiološke pretrage će ukazivati na proširene vijuge crijeva



uz umjereni ileus. Pacijenti stadija 2 prema Bellu imaju s intestinalom pneumatozom radiološki dokazan NEK te su zbog indikativnijih simptoma ostala potencijalna gastrointestinalna stanja isključena. Stadij 3 prema Bellu karakteriziran je pogoršanjem općeg stanja pacijenta, deterioracijom vitalnih znakova, znakovima septičnog šoka i značajnim gastrointestinalnim krvarenjem. (31) NEK se javlja ranije u terminski rođene novorođenčadi (tijekom prvog tjedna života), dok se kod nedonoščadi javlja kasnije (drugi do treći tjedan života). Kirurško liječenje potrebno je u 20 do 40% dijagnosticiranog NEK-a pri čemu je ono potrebnije kod ranijeg nastupa bolesti. (32) Kirurško liječenje, ovisno o težini bolesti, varira od postavljanje drena pa sve do eksplorativne laparotomije i resekcije crijeva s uspostavom primarne anastomoze ili formiranjem stome. (33) Nedonoščadi kojoj se kliničko stanje pogoršava ili ima suspektnu perforaciju crijeva indicirana je laparotomija. Peritonealnoj drenaži se pristupa kod klinički nestabilnih pacijenata te se nakon stabilizacije kliničkog stanja pristupa sekundarnoj laparotomiji. Najčešće se pristupa hitnoj laparotomiji čemu u prilog govori Allinova (34) studija gdje je 95% pacijenata bilo je podvrgnuto hitnoj laparotomiji. U 84% tih pacijenata intraoperativno je potvrđen NEK, dok je u 14% pacijenata identificirana spontana intestinalna perforacija s nepromijenjenim ostatkom crijeva. Za ostatak pacijenata nije sigurno bilo utvrđeno radi li se o NEK-u ili spontanoj intestinalnoj perforaciji. 54% operiranih pacijenata zahtijevalo je resekciju crijeva i formiranje stome ujedno čineći to najčešćim učinjenom procedurom. U 9% pacijenata učinjena je peritonealna drenaža, međutim u 71% njih indicirana je sekundarna laparotomija.

Posljedice kirurškog liječenja NEK su kratkotrajne i dugotrajne. Kratkotrajne su vezane uz kirurške komplikacije poput infekcija i dehiscencija rane, prolaps stome i parastomalne hernije. Od dugoročnih posljedica najznačajnije su one neurorazvojne pri čemu se dominiraju zastoj u motornom i jezičnom razvoju. (35)

NEK je već duže vrijeme prepoznat kao jedna od etiologija intrahospitalnog mortaliteta. Mortalitet povezan s NEK-om niži je u djece čija je tjelesna masa veća. U prilog tome govori i Fizzgibbons u svojoj studiji na uzorku od 72 tisuće nedonoščadi koja je podijeljena u 4 kategorije prema porodnoj masi: kategorija 1 (501-750 g), kategorija 2 (751-1000 g), kategorija 3 (1001-1250g) i kategorija 4 (1251-1500 g). Najveći mortalitet zabilježen je u prvoj kategoriji i iznosi 42%. Mortalitet se smanjuje u ostalim kategorijama. Ovi podaci

potvrđuju tezu da je porodna masa jako važna u procjeni mortaliteta nekrotizirajućeg enterokolitisa. (36) Allinova studija (34) navodi da statistički značajno povećanju mortaliteta unutar 28 dana od kirurške intervencije pridonose prisustvo nekardijalnih kongenitalnih malformacija, eritem i diskoloracije abdominalnog zida nedonoščeta.

## 4.2. INGVINALNA HERNIJA

Uz nekrotizirajući enterokolitis, ingvinalna hernija predstavlja čestu patologiju u nedonoščadi koja zahtijeva kirurško liječenje. Studije izvješćuje da je ingvinalna hernija dijagnosticirana u 18% VLBW nedonoščadi i u do 30% ELBW nedonoščadi. Uz porodnu masu, gestacijska dob, također, je rizičan čimbenik za razvoj ingvinalne hernije. Što je gestacijska dob manja, pojavnost ingvinalne hernije je veća.

Razvoj ingvinalne hernije povezan je s prekidom procesa kontrakcije ingvinalnog kanala i prekidom maturacije processusa vaginalisa. Proces kontrakcije i suženja kanala započinje u 34. tjednu gestacije. Ako porod nastupi prije 34. tjedna predispozicija za razvoj ingvinalne hernije samim time je povećana. Osim prematuriteta i niske porodne mase kao dominantnih rizičnih činitelja, razvoju ingvinalne hernije pridonosi i respiratorni distres sindrom (2,3 puta veća incidencija) te period dulji od 10 dana za prelazak na potpunu enteralnu prehranu (4,5 puta veća incidencija). U nedonoščadi koja su razvila respiratorni distres sindrom pronađene su povišene serumske proteaze – metaloproteaze (MMP-2 i MMP-9) koje su potencijalno odgovorne za destrukciju ekstracelularnog matriksa nezrelog ingvinalnog kanala i shodno tome razvoju ingvinalne hernije. Nedonoščad koja je dulje vrijeme na parenteralnoj prehrani te joj je potrebno duže od 10 dana za prelazak na potpunu enteralnu prehranu u povećanom je riziku od razvijanja ingvinalne hernije zbog abdominalne distenzije i povećanog abdominalnog tlaka čemu pridonosi i potencijalno potrebna mehanička ventilacija. 68% ingvinalnih hernija dijagnosticirano je poslije otpusta kući i to češće u dječaka, nego li djevojčica. U 40% slučajeva hernija je bilateralna. U ostalim slučajevima kada je hernija unilateralna, u dječaka se češće pojavljuje desno, dok u djevojčica lijevo. (37)

Klinička prezentacija ingvinalne hernije je širokog spektra – od asimptomatske pa do inkarceracije crijeva i gonadalne atrofije. Prema tome kirurško liječenje je nužno, no ostaju pitanja kada je pravo vrijeme za operativno liječenje, ima li prednost laparoskopski pristup ili je laparotomija metoda izbora, pristupiti li zahvatu u općoj ili regionalnoj (spinalnoj, epiduralnoj, kaudalnoj) anesteziji te je li potrebna eksploracija kontralateralne strane. Zagovaratelji ranog pristupa reparaciji (rani pristup definira se kao vrijeme prije otpusta kući nakon rođenja, bez obzira na gestacijsku i postmenstrualnu dob) ističu opasnost od strangulacije i testikularne atrofije tijekom perioda čekanja, dok zagovaratelji kasnog pristupa navode povećanu toleranciju nedonoščadi na opću anesteziju. Zamakhshary (38) izvješćuje o 2 puta povećanoj incidenciji inkarceracije u onih koji su operativno liječenje odgodili za više od 14 dana od postavljene dijagnoze u usporedbi s onima koji su unutar 14 dana od postavljane dijagnoze bili operirani. Lee pak izvješćuje (39) o nultoj stopi inkarceracije u kasnom pristupu reparaciji. U Pandeyovoj studiji incidencija inkarceracije u ranom i kasnom pristupu reparaciji nije pokazala statistički značajnu razliku. Izvješća višebrojnih studija su proturječna i teško je sa sigurnošću tvrditi da bi stopa inkarceracija ostala ista u ranoj reparacijskoj grupi ako bi vrijeme za operativno liječenje bilo odgođeno.

S druge strane, dokazan je loš utjecaj opće anestezije na mozak nedonoščeta u vidu smanjenog volumena i pozamašnije ozljede bijele tvari što rezultira oslabljenim neurorazvojnim potencijalom. Kod postoperativnih komplikacija poput infekcija, povratka hernije, postoperativne apneje i testikularne atrofije nema značajnih razlika. U odsustvu nedovoljno jasnih prednosti ranijeg pristupa reparaciji ingvinalne hernije, izbjegavanje opće anestezije i njezinih posljedica kao dovoljno dobar razlog, zasada, dovodi u prednost kasniju reparaciju ingvinalne hernije. Kasnijem pristupu reparaciji pristupalo se u prosječno korigiranoj dobi od 45,5 tjedana, dok prosječna korigirana dob u ranom pristupu reparaciji je u navedenoj studiji iznosila 41,6 tjedana. (40)

Uspoređujući nedonoščad i u terminu rođenu djecu, djeca rođena u terminu imaju nižu incidenciju ingvinalne hernije (0,8 do 4%), a s time i nižu stopu inkarceracije koja se kreće između 3 i 16% da bi u nedonoščadi dosegla vrijednost od oko 30%. (41)

Inkarceracija je često povezana s testikularnom ili ovarijskom ishemijom i atrofijom, opstrukcijom crijeva i strangulacijom, infekcijom rane i recidivom hernije i kao takvu nužno

ju je hitno operirati. Nakon potvrđene dijagnoze inkarcerirane hernije, pristupa se manualnoj repoziciji te unutar 24 h od repozicije hernije operativnom zahvatu koji se može izvršiti laparoskopski ili klasičnim otvorenim pristupom. Laparoskopski pristup u usporedbi s otvorenim pristupom nudi višebrojne prednosti i uz iskusnog kirurga u području laparoskopije trebao bi biti dostupan sve većem broju pacijenata. Otvorenim pristupom reparaciji pacijent je izložen brojnim postoperativnim komplikacijama kao što su ozljede vaskularnih struktura, presijecanja ductusa deferensa, nespušteni testisi, testikularna atrofija i recidiv same hernije. U navedenoj studiji jedina postoperativna komplikacija u laparoskopskom pristupu bio je recidiv hernije. Schier i sur.(42) izvješćuju da recidiv hernije kod laparoskopskog pristupa iznosi 3%. Chan i sur. (43) na temelju prospektivne randomizirane jednostruke slijepe studije zaključuju da pacijenti operirani laparoskopskom tehnikom podnose manju bol, brže se oporavljaju i imaju bolji kozmetički izgled rane. Značajna prednost laparoskopskog pristupa je istovremena inspekcija kontralateralne strane. Nah izvješćuje da je u 54% laparoskopski operirane djece ekploracijom kontralateralne strane pronađena hernija. U slučaju otvorenog processusa vaginalisa i postojanja hernije u istom operativnom zahvatu, bez ponovnog izlaganja anesteziji i bez novog kirurškog reza, može se izvršiti reparacija i time spriječiti rizična inkarceracija kontralateralne hernije. Uza sve navedene prednosti laparoskopog pristupa reparaciji inkarcerirane hernije, treba spomenuti da u usporedbi s otvorenim pristupom, laparoskopska operacija vremenski dulje traje, a nije ni zanemariva ozljeda viscera prilikom uvođenja laparoskopskih instrumenata na početku samog zahvata. (44)

S obzirom na značajne negativne posljedice opće anestezije, sve se veći broj djece operira u spinalnoj anesteziji. Spinalna anestezija je tehnički izvediva, sigurna, i naročito pogodna za pacijente s inkarceracijom hernije i podležećim bolestima. Djeca koju se operira u spinalnoj anesteziji obično su manja, niže tjelesne mase, težeg stupnja nedonošenosti i pacijenti su većeg rizika nego li djeca operirana u općoj anesteziji, ali usprkos tome ishodi spinalne anestezije su izvrsni čemu u prilog govori nepostojanje kirurških i samih anestezioloških komplikacija. Liječenje ingvinalne hernije u nedonoščadi područje je u kojem postoji niz neodgovorenih pitanja i sklono je raspravama. Za zauzimanje čvrstog i sigurnog stajališta te za izradu uniformnih postupnika za liječenje ingvinalne hernije potrebno je u budućnosti provesti prospektivnu studiju na velikom uzorku ispitanika. (45)

### 4.3. NEONATALNA INTESTINALNA OPSTRUKCIJA

Neonatalna intestinalna opstrukcija, uz nekrotizirajući enterokolitis i ingvinalnu herniju, predstavlja vrlo često stanje nedonošenačke dobi. Intestinalna opstrukcija najčešća je kirurška hitnost u nedonoščadi. (46) Neonatalna opstrukcija javlja se u 1 na 1500 živorođene djece. (47) Razlikujemo visoku intestinalnu opstrukciju kao što su duodenalna atrezija, jejunalna atrezija i malrotacija te nisku intestinalnu opstrukciju koja uključuje ilealnu atreziju, atreziju kolona, Meckelov divertikul s priraslicama i Hirschprungovu bolest. Visoka opstrukcija praćena je povraćanjem, dok nisku opstrukciju obilježava distenzija abdomena s odgođenom ili nemogućnošću pasaže mekonija. Singh izvješćuje da je najčešći uzrok neonatalne intestinalne opstrukcije intestinalna atrezija, slijedi je Hirschprungova bolest, malrotacija i Meckelov divertikul s priraslicama. U njegovoj studiji opstrukcija nastupa između 1. i 24. dana života – pri čemu medijan starosti prije kojemu se prezentira intestinalna atrezija iznosi 3 dana, Hirschprungova bolest 7 dana i malrotacija 11 dana. Najčešći uzrok intestinalne opstrukcije je duodenalna atrezija. (46) Duodenalna atrezija nastaje zbog izostanka rekanalizacije duodenuma u 9.-11. tjedna gestacije. (47) Incidencija duodenalne atrezije iznosi 1 na 6000-10000 živorođenih pri čemu su dječaci češće zahvaćeni. Više od 50% djece s dijagnosticiranom duodenalnom atrezijom ima pridružene kongenitalne anomalije (VACTERL). (46)

Dijagnoza može biti postavljena već intrauterino ultrazvukom i prisustvom polihidramnija. Pravovremeno i valjano uzimanje anamneze i kliničkog statusa, uz RTG abdomena koji pokazuje prisustvo zraka na određenoj razini crijeva ključni su za dijagnozu intestinalne opstrukcije. (47)

Po postavljenoj dijagnozi indicirana je eksplorativna laparotomija i ovisno prema nađenoj razini opstrukciji pristupa se duodenoplastici (atrezija duodenuma), enteroplastici (ilealna atrezija), resekciji i anastomozi (jejunoilealna atrezija) ili formiranju kolostome (Hirschprungova bolest). Ranija dijagnoza daje bolje ishode. Pogrešno postavljena dijagnoza ili propušteno dijagnosticiranje intestinalne opstrukcije dovodi do infarkta crijeva, enterokolitisa i sepse koja je ujedno i potencijalna nekirurška postoperativna komplikacija.

(43) Česta kirurška komplikacija je dehiscencija anastomoze koja može dovesti do peritonitisa i posljedično, sepse ako se ne indicira relaparotomija na vrijeme. (46)

Čest uzrok niske intestinalne opstrukcije je i mekonijski plug sindrom. Uzrokuje ga zastoj ili odsustvo pasaže mekonija te obično prezentira drugog dana života. Distalni kolon ili rektum začepljen je s ljepljivom sivo-bijelom sluzi i mekonijem iznad. Dijagnoza se donosi na temelju kontrastne klizme koja je ujedno služi i evakuaciji nakupljenog mekonija. (48)

Pacijenti čiji su rizični faktori prematuritet, niska porodna masa, pridružene kongenitalne anomalije i kasna prezentacija bolesti imaju lošiju prognozu nakon kirurškog zahvata. (47)

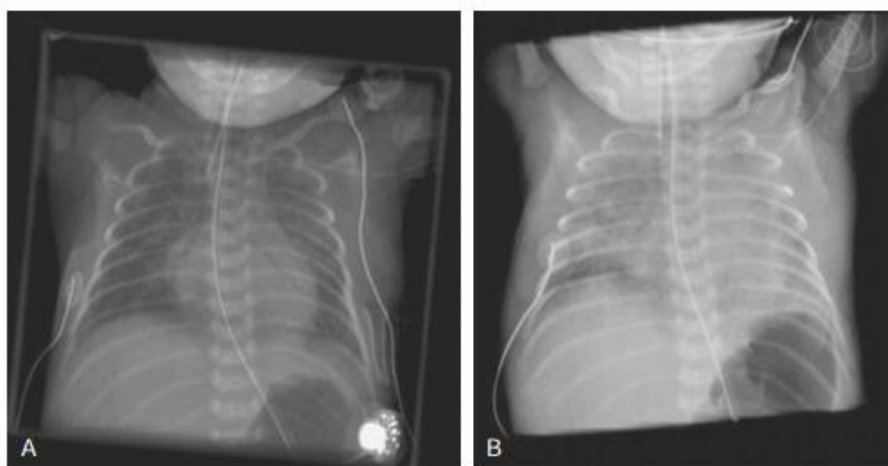
Prema Vijayoj studiji sveukupni postoperativni mortalitet uslijed neonatalne intestinalne opstrukcije iznosi 18,8% (46) što je usporedivo s postoperativnim mortalitetom Singhove studije koji iznosi 16,5%. (47)

## **4.4. KONGENITALNE ANOMALIJE**

### **4.4.1. SRČANE MALFORMACIJE**

Otvoreni duktus arteriosus čest je problem prijevremeno rođene djece, posebno one čija je rodna masa ekstremno niska. Iako funkcionalno neophodan za normalnu fetalnu cirkulaciju, perzistentno otvoreni duktus arteriosus može imati značaj utjecaj na prepunjenost plućne cirkulacije i sistemske hipoperfuzije u nedonoščadi. Perzistentno otvoreni duktus arteriosus ustanovljen je u 50% nedonoščadi rođene prije 29. tjedna gestacije i/ili nedonoščadi koja su kod poroda težila manje od 800 grama. (49) Prepunjenost plućne cirkulacije može uzrokovati plućni edem i produljeno trajanje ventilacije te izlaženje alveolarnih proteina u intersticij i shodno tome smanjeno se proizvodi surfaktant. Sve zajedno vodi prema kroničnoj bolesti pluća. S obzirom na usmjerenost cirkulacije dominantno prema plućima, sistemska cirkulacija je smanjena. Sistemska hipoperfuzija dovodi do hipoperfuzije bubrega, gastrointestinalnog sustava i mozga koje pak vode k značajnom morbiditetu – renalnoj insuficijenciji, nekrotizirajućem enterokolitisu, intraventrikularnom krvarenju i miokardijalnoj ishemiji. Tijekom prvih tjedana života klinički znakovi otvorenog duktusa arteriosusa obično su

odsutni. Dijagnoza se donosi na temelju ehokardiografije i eventualno kateterizacije srca. Pomoćni testovi, RTG toraksa i EKG također su od stanovite važnosti, no osjetljivost im je niska. RTG može ukazivati na kardiomegaliju i pulmonalnu kongestiju dok EKG može upućivati na povećanje lijeve strane srca. Liječenju se pristupa prvotno medikamentozno indometacinom i to samo ako je ultrazvučni potvrđen otvoreni duktus s unutarnjim promjerom većim od 1,5 mm i ako je prisutan lijevo-desni shunt. Liječenje indometacinom velikim dijelom nije uspješno u nedonoščadi ekstremno niske porođajne mase. Njih je potrebno liječiti kirurški – ligacijom. Ligacija nije u potpunosti benigni zahvat jer je često praćena kardiorespiratornim poremećajima. Trenutno dolazi do povećanja sistoličkog i dijastoličkog tlaka što doprinosi reperfuzijskom krvarenju. (49) Komplikacije koje mogu nastupiti su: plućni edem, hipotenzija koja zahtijeva vazopresivnu potporu, paraliza n.laryngeusa recurrensa pa sve do ligacije pogrešne strukture kao što su lijeva plućna arterija i aorta. Kirurška ligacija u nedonoščadi povezana je sa značajnim povećanjem afterloada lijevog ventrikula unutar 12 sati od zahvata koincidirajući s razvitkom disfunkcije i zatajenja lijevog ventrikula. (49) Zbog navedenih razloga nedonošćad u postoperativnom periodu mora biti monitorirana i strogo nadzirana. Brojne nedavne publikacije ističu povezanost ligacije i povećanog rizika od bronhopulmonalne displazije, neurosenzornog pogoršanja i retinopatije u prematuritetu.



**Slika 1.** RTG toraksa prije (A) i 12 h (B) poslije ligacije otvorenog ductusa arteriosusa u 750 g nedonoščeta. Postoperativni RTG pokazuje značajno pogoršanje s vidljivom kardiomegalijom i plućnim edemom.

*Slika preuzeta iz McNAMARA PJ (2009), Prematurity and Cardiac Disease, Anderson RH,ur. Pediatric Cardiology,Philadelphia, Churchill Livingstone*

Liječenje neonatusa koji uz otvoreni duktus arteriosus imaju i strukturalnu bolest srca u ranom postnatalnom razdoblju dominantno je konzervativno. Kirurške intervencije i ostale invazivne procedure planiraju se za period u kojem nedonošče dosegne stanovitu zrelost i težinu. U mnogim klinikama, prosjek težine s kojom se pristupa zahvatu je između 2000 i 2500 grama, iako s modificiranim tehnikama ekstrakorporalne cirkulacije, kirurška intervencija se poduzima i s manje od 1800 grama. Korekcija koarktacije aorte u nedonoščadi moguća je bez kardiopulmonalnog zaobilaženja. Zamjene zalistaka rijetko se sprovodi u prijevremeno rođene djece . (49)

#### 4.4.2. MALFORMACIJE RESPIRATORNOG SUSTAVA

Brojne kongenitalne anomalije zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju, bilo da neposredno ugrožavaju život djeteta bilo da dovode do trajnih oštećenja organa. (50) Kongenitalne anomalije zahvaćaju gotovo sve organske sustave. Kongenitalne anomalije respiratornog



sustava vitalno ugrožavaju život djeteta budući da je u prsnom košu djeteta na malom prostoru smješteno mnogo vitalnih organa (srce i velike krvne žile, pluća, jednjak). Pravovremena dijagnostika, adekvatna priprema djeteta i brza kirurška intervencija su stoga posebno važni u liječenju ovih anomalija ovog sustava. Najčešće su agenezija, aplazija i hipoplazija pluća te kongenitalna cistična bolest pluća. (51) RDS uzrokuju i mnogobrojna, ali rjeđa stanja, poput koanalne atrezije, Pierre Robin sindroma, makroglosije, laringealne stenoze, laringomalacije, traheomalacije, traheostenoze u gornjim dišnim putevima sve do kongenitalnog lobarnog emfizema, cistične adenomatoidne malformacije pluća, sekvestracije pluća, pneumotoraksa, dijafragmalne hernije i ezofagealne atrezije s traheoezofagealnom fistulom u donjim dišnim putevima – intratorakalno.

#### **4.4.2.1. KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA**

Kongenitalna dijafragmalna hernija nastaje zbog abnormalnosti u formiranju ošita između četvrtog i desetog tjedna fetalnog života. (52) S druge strane, smatra se da je primarni uzrok poremećaj u razvoju pluća koja ne induciraju zatvaranje dijafragmalnih otvora i time se objašnjava postojeća hipoplazija kontralateralnog pluća. Najčešće je to hernija po Bochdalekovom tipu, smještena u lijevom posterolateralnom Bochdalekovom defektu. Napretkom ultrazvučne dijagnostike, mnogi slučajevi otkriveni su antenatalno, ali mnogi se prepoznavaju tek postnatalno prezentirajući se respiratornim distres sindromom – cijanoza, dispneja i tahipneja – unutar par sati od samog poroda. Dijagnoza se potvrđuje radiološki, RTG toraksa, prisustvom vijuga crijeva ispunjenih zrakom na zahvaćenoj strani toraksa i s pomakom medijastinuma u nasuprotu, obično desnu, stranu. Liječenje je kirurško. Obično se zahvatu pristupa transverzalnom gornjom abdominalnom incizijom na strani hernije. Vijuge crijeva vrata se u abdominalnu šupljinu te se pregleda i zatvori defekt dijafragme. Postoperativno, gotovo u svih pacijenata, nužna je ventilacijska potpora. Jedino pacijenti koji nisu zahtijevali mehaničku ventilaciju preoperativno mogu biti ekstubirani odmah po završetku zahvata. Za preostale, stopa smrtnosti još je uvijek oko 50%, ali smatra se da će promjene u preoperativnoj pripremi popraviti izgleda za preživljenje. (52)



**SLIKA 2. DIJAFRAGMALNA HERNIJA** (ljevostrani Bochdalekov defekt)

*Slika preuzeta iz MacKinlay GA (2008), Surgical pediatrics, McIntosh Neil, ur. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, London, Elsevier Limited*

#### **4.4.2.2. PNEUMOTORAKS – POSLJEDICA LIJEČENJA**

Nedonoščad koja ima neku od navedenih plućnih bolesti zahtijeva potporu mehaničkom ventilacijom. Sama podležeća plućna patologija i potreba za mehaničkom ventilacijom već pri rođenju rizični su faktori za razvoj neonatalnog pneumotoraksa (NP). Ostali čimbenici poput ventilacije pozitivnim tlakom i kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima dodatno povećavaju incidenciju NP-a. (53)

Pojavnost NP-a učestalija je u prva tri dana neonatalnog perioda nego li u bilo koje drugo doba života i zahtijeva promptnu reagiranje. Stopa incidencije može doseći i 30% (53). Stopa mortaliteta je, također, visoka. Studija A. Al Matary iz Saudijske Arabije iz 2016. godine navodi stopu incidencije PN-a od 3.9% u svojoj neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja. Od toga u 76,7% pronađen je uzrok dok je 23,3% idiopatski. Najčešći predisponirajući čimbenici

bili su redom: ventilacija pomoću maske, hipoplazija pluća i mehanička ventilacija. Od 8.7% do 14% ventilirane nedonoščadi imalo je barem jednu epizodu NP-a. Najčešće pridružene ostale dijagnoze su prijevremeno prsnuće membrane, intraventrikularno krvarenje i otvoren ductus arteriosus. Ostali važni čimbenici povezani s NP-om su muški spol, niska porodna masa, prematuritet i niski APGAR. Stopa mortaliteta, u navedenoj studiji, bila je značajno veća kod neonatusa koji su težili manje od 2500 grama i čiji je APGAR u prvoj minuti bio manji od 7. Od 86 nedonoščadi s dijagnozom NP-a, 29,1% njih nije preživjelo. (53)

### **4.4.3. MALFORMACIJE PROBAVNOG SUSTAVA**

#### **4.4.3.1. EZOFAGEALNA ATREZIJA**

Ezofagealna atrezija predstavlja kongenitalnu malformaciju jednjaka u smislu njegovog sužavanja ili slijepog završetka s potencijalno postojećom fistulom s dušnikom. Razlikujemo pet tipova traheoezofagealnih anomalija: tip A predstavlja ezofagealnu atreziju bez traheoezofagealne fistule, tip B atreziju jednjaka s traheoezofagealnom fistulom proksimalnog segmenta jednjaka, tip C, koji je ujedno i najčešći, atreziju jednjaka s traheoezofagealnom fistulom distalnog segmenta jednjaka, tip D ezofagealnu atreziju s traheoezofagealnom fistulom u oba segmenta jednjaka, proksimalnom i distalnom i tip E predstavlja postojanje traheoezofagealne fistule bez atrezije jednjaka. Na atreziju jednjaka najčešće se posumnja antenatalno u fetusa s polihidramnijem i priljubljenim nevizualiziranim želucem. No, sama dijagnoza u većini slučajeva nije potvrđena prije rođenja. Dijagnoza se potvrđuje *babygramom* koji pokazuje zastoj, netom postavljene, nazogastrične sonde u gornjem segmentu jednjaka. Odsustvo sjene zraka u abdomenu upućuje na izoliranu atreziju jednjaka koja ne zahtijeva hitnu reparaciju dok radiološki vidljiv zrak u želucu pobuđuje sumnju na postojanje atrezije s traheoezofagealne fistule koje je, ako nedonošče zahtijeva mehaničku ventilaciju zbog nezrelosti pluća u prematuritetu, životno ugrožavajuće stanje s obzirom na to da će zrak pod pozitivnim tlakom biti skloniji prolasku kroz fistulu i uzrokovati distenziju i potencijalnu perforaciju želuca. Hitna ligacija traheoezofagealne fistule, u tom je slučaju, od

životnog značaja. U takvom slučaju pristupa se desnoj posterolateralnoj torakotomiji. Identificira se i izolira fistula. Privremeno se zatvori i nastavlja se kontinuiranom ventilacijom poradi provjere ekspanzije pluća uz zatvorenu fistulu. Nakon potvrđene ekspanzije pluća, fistula se odvoji i zašije se defekt u dušniku. Nužno je da je zakrpa zračno nepropusno što se dodatno provjerava potapanjem s fiziološkom otopinom. Eventualni mjehurići koji se pojavljuju u tekućini ukazuju na neadekvatnu sanaciju defekta i potrebu za ponovnim i efikasnijim zatvaranjem. Konačnoj reparaciji – spajanju proksimalnog i distalnog segmenta pristupa se u drugom, elektivnom zahvatu, jer ne predstavlja hitnost. Što se tiče prognostičkih čimbenika, u odsustvu ostalih težih kongenitalnih anomalija (posebno srčanih malformacija) gotova sva nedonoščad koja teži više od 1500 grama preživi. (30)

#### **4.4.4. RETINOPATIJA U PREMATURITETU**

Retinopatija u prematuritetu razvojni je vaskularni proliferativni poremećaj mrežnice u prijevremeno rođene djece sa inkompletnom retinalnom vaskularizacijom. Uz kortikalnu sljepoću, najčešći je uzrok sljepoće u djece. ROP zahvaća znatan broj nedonoščadi širom svijeta pri čemu se težina bolesti i incidencija povećavaju sa smanjenjem gestacijske dobi i rodne mase. Najvažniji rizični čimbenik za razvoja ROP je prematuritet. Međutim, identificirano je dodatnih 50 čimbenika. U multivarijantnoj analizi, niska porođajna težina, niska gestacijska dob, asistirana ventilacija dulje od jednog tjedna, terapija surfaktantom, transfuzija krvi, sveukupna težina bolesti, niski unos kalorija, hiperglikemija i terapija inzulinom, neovisno su povezane s visokim stopama ROP-a. Preporučuje se screening, kojeg sprovode oftalmolozi, za svu nedonoščad čija je rodna masa manja ili jednaka 1500 grama i čija je GA manja od 30 tjedana. (54) Laserska fotokoagulacija prihvaćena je kao uspješan način liječenja i uvelike je zamijenila krioterapiju kao standardnu terapiju. Vrhunska efikasnost laserska fotokoagulacije u usporedbi s krioterapijom popraćena je randomiziranim kontroliranim pokusom i opažajnim studijama koje pokazuju veću stopu rezolucije ili regresije ROP, manje stope ablacije retine, bolju oštrinu vida i manju sklonost miopiji nakon

laserske terapije. Općenito, laserska terapija bolje je tolerirana nego li krioterapija. Manje je pojavnost konjuktivalne kemoze, upale, bolova te apneje i bradikardija koje su obično postoperativne komplikacije mnogih zahvata u prematurusa. (55)

## 5. SPECIFIČNOSTI ANESTEZIJE U NEDONOŠČADI

U djece koja su rođena prijevremeno, prije 37.tjedna gestacije, učestalost stanja koja zahtijevaju kirurško liječenje i anesteziju visoka je u usporedbi s terminsko rođenom djecom. Određena stanja su urgentna i zahtijevaju promptno kirurško liječenje, još u neonatalnom razdoblju, dok se kirurškom liječenju životno neugrožavajućih stanja pristupa izvan neonatalnog razdoblja. Izvan neonatalnog razdoblja najčešći kirurški zahvati uključuju reparaciju ingvinalne hernije i oftalmološke zahvate, najčešće zbog retinopatije u prematuritetu. Čak i nakon minimalnih kirurških zahvata bivša prijevremeno rođena dojenčad u većem je riziku za razvoj postoperativne apneje od dojenčadi rođene u terminu. (56)

Parametri prema kojima procjenjujemo potencijalne perioperativne i postoperativne rizike jesu: gestacijska dob (GA), kronološka dob, postmenstrualna dob (PMA), postkonceptijska dob (PCA) i korigirana dob. Gestacijska dob vrijeme je prošlo od prvog dana posljednje menstruacije do dana porođaja. Kronološka dob vrijeme je prošlo od rođenja. Postmenstrualna dob zbroj je gestacijske i kronološke dobi. Umanjena za dva tjedna predstavlja postkonceptijsku dob. Kronološka dob reducirana za broj prijevremeno rođenih tjedana prije 40.-tog predstavlja korigiranu dob. U preoperativnoj evaluaciji, velika pozornost pridaje se procjenjivanju rizika od postoperativne apneje. Incidencija postoperativne apneje/bradikardije nejasna je, ali značajna. Apneja je različito definirana, ali najčešće je se smatra pauzom disanja od 15 i više sekundi ili pauzom disanja manje od 15 sekundi, ali uz bradikardiju(frekvencija srca manja od 80 otkucaja u minuti). Atake apneje razlikuju se u težini, studije izvješćuju o slučajevima spontane regresije, zatim regresije nakon stimulacije pa sve do životno ugrožavajućih stanja koja su zahtijevala ventilaciju maskom i kardiopulmonalnu resuscitaciju. Bazirano na retrospektivnoj i prospektivnoj studiji i uključujući heterogenu skupinu pacijenata, anesteziološke tehnike, metode monitoriranja, rizik od pojave najmanje jedne epizode postoperativne apneje, izvješćuju studije, iznosi između 5 i 49%. PMA najvažniji je rizični čimbenik za postoperativnu apneju u prijašnjih neonatusa, s GA kao sljedećom važnom varijablom. Kombinirana analiza podataka iz osam prospektivnih studija izvješćuje da je postoperativna apneja jako i obratno povezana s PMA i nešto slabije s GA. (57) Povećanjem PMA i GA smanjuje se rizik od pojave postoperativne

apneje. Od ostalih rizika značajni su anemija, neurološka bolest i komplicirana postnatalna anamneza. Shodno svim postoperativnim komplikacijama, neizostavno je pitanje kada je uopće pravo vrijeme za kirurški zahvat. Preporuke su da se elektivni zahvati, za djecu rođenu prije 37. tjedna gestacije odgode do 60. tjedna PMA dok se semielektivni ili urgentni obavljaju i prije 60. tjedna PMA, ali uz monitoriranje poradi apneje i bradikardije, pulsnu oksimetriju i EKG preko noći. U slučaju epizode apneje unutar 12-satnog monitoriranja premještaj u JIL je obavezan. Što se tiče direktno samog načina anesteziranja, nema razlike u pojavnosti postoperativne apneje u općoj i regionalnoj anesteziji. Regionalna anestezija, u teoriji, bi mogla smanjiti opasnost od pojave postoperativne apneje uz izbjegavanje korištenja sedativa, opioida i općih anestetika. Međutim, regionalnu anesteziju nerijetko je tehnički teško izvesti, vremenski, blokovi budu insuficijentni i nerijetko je potrebna konverzija u opću anesteziju što zahtijeva još dodatnu medikaciju. Prospektivna multi-institucionalna studija koja uključuje pacijente PMA<60 tjedana koji su bili podvrgnuti općoj i regionalnoj anesteziji radi ingvinalne herniorafije izvješćuje da se postoperativna apneja pojavila u 6.1% bivših prematurusa bez razlika između dva načina anesteziranja. Jedina razlika je češća pojava apneje u prvih 30 minuta nakon zahvata u općoj anesteziji. Pojava apneje u prvih 30 minuta snažan je prediktor pojave apneje kasnije – unutar 12 h od zahvata, međutim njezino odsustvo ne isključuje epizode apneje kasnije. No, u velikoj većini prijašnji se neonatusi operiraju u općoj anesteziji. Premedikacija se nastoji izbjeći jer korištenje midazolama može uzrokovati respiratorne komplikacije tijekom same, ali i poslije anestezije. Zamjenjuju ga različiti, godinama prikladni, distraktori poput igračaka, video igrice i prisustva roditelja. Izbor anestetskih sredstava multifaktorijalan je i ovisi o vrsti zahvata i stanju i pratećim bolestima pacijenta. Općenito, koriste se kratko djelujući anestetici, poput sevoflurana, i izbjegavaju se opiodi i neuromuskulturni blokatori. (56)

## 6. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE I RIZICI KIRURŠKOG LIJEČENJA

Postoperativne komplikacije možemo podijeliti na kirurške i nekirurške. U nedonoščadi češće su nekirurške postoperativne komplikacije. Jedna francuska studija iz 2016. godine podijelila je nekirurške komplikacije u: MODS-višestruko organsko zatajenje, hemodinamski urušaj uslijed septičkog šoka, hipotenzije bez evidentirane upale, srčanog aresta ili aritmije, zatajenje disanja, metaboličke komplikacije poput teške hipoglikemije ili hiponatremije, neurološke među kojima su najčešće konvulzije i intracerebralno krvarenje, infektivne poput pneumonije, infekcije urinarnog trakta, meningitisa i infekcije centralnog venskog katetera, zatim komplikacije usko specifične za prematuritet kao što su enterokolitis i ponovno otvaranje ductusa arteriosusa i potreba izolirana postoperativna transfuzija krvi bez kirurških komplikacija. U istoj studiji nekirurške komplikacije bile su bilježene do 30. postoperativnog dana. Od 168 uključenih pacijenata u studiju, kod 37 pacijenata zabilježena je značajna postoperativna nekirurška komplikacija. Najčešća komplikacija bila je hemodinamski urušaj (11,3%), zatim MODS (4,8%) i zatajenje respiracije koje je zahtijevalo mehaničku ventilaciju (1,8%). Kirurške komplikacije zabilježene su u svega 8 slučajeva (4,8%). Četiri čimbenika identificirana su kao prediktivni za nekirurške komplikacije: PCA<40 tjedana, anamneza srčane malformacije, NEK-a ili bolest hijalinih membrana, preoperativni ICU status i intraoperativna primjena tekućina u bolusu. (57) Druga pak američka studija iz 2015. navodi pojavu *štetnih događaja* u postotku od 23.3 pri čemu je najčešća transfuzija s postotkom od 8.5%, a slijede je reintubacija, infekcija rane, sepsa, dehiscencija rane, pneumonia, infekcija urinarnog trakta, cerebrovaskularni incident, srčani arest i zatajenje bubrega. Preoperativno utvrđivanje mogućnosti postoperativnih neželjenih događaja neonatusa koji će biti podvrgnuti značajnoj torakalnoj ili abdominalnoj je izvedivo. Upravo to utvrđivanje, među ostalim, pomaže kliničaru u odluci o provođenju kirurškog liječenja u neonatusa. (58)





## 7. ZAKLJUČAK

Prijevremeni porođaj je značajan uzrok smrtnosti i pobolijevanja djece. Iako se napretkom perinatalnog liječenja stopa smrtnosti smanjuje, poboljšan povezan s prijevremenim rađanjem nastavlja se često i kasnije u životu, i očituje se nerijetko trajnim oštećenjima različitih organskih sustava. Kirurško liječenje bolesti u nedonoščadi je stoga velik je izazov za cijeli tim medicinskih djelatnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Liječenje takve djece započinje prenatalno, nastavlja se po porođaju promptnom reanimacijom te liječenjem i njegom u tercijarnom centru liječenja najrizičnije novorođenčadi. Principi održavanja normalnih kardiorespiratornih funkcija ključni su od samog početka za zaštitu razvoja svih organskih sustava, a posebice za prevenciju ozljede mozga u razvoju. Razvoj novorođenačke kirurgije i anesteziologije omogućuje danas uspješno liječenje kirurških bolesti nedonoščadi male i vrlo male porođajne težine. Bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama u stanjima nezrelih organskih sustava, opsežna prijeoperativna i poslijeoperativna skrb pridonose uspješnijem kirurškom liječenju i shodno tome većoj stopi preživljenja prijevremeno rođene djece. Odluke o vremenu i načinima liječenja donose se timski vodeći se objektivnim biomedicinskim pokazateljima koji određuju najveću vjerojatnost preživljenja bez teških posljedica za kasniji kvaliteta život. Kirurgija nedonoščeta, kada je potrebna, treba liječiti i istovremeno prevenirati dugoročna oštećenja.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc. Tomislavu Luetiću na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem doc.dr.sc. Ruži Grizelj na razumijevanju i susretljivosti.

Zahvaljujem svojoj obitelji, posebno teti Ani, na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.

Zahvaljujem prijateljima i kolegama na zajedničkom savladavanju studijskih obaveza te lijepom i nezaboravnom druženju.

Zahvaljujem svim nastavnicima koji su svojom iznimnom predanošću uvijek iznova pružili poticaj i budili iskreni zanos za medicinom.

Nadasve, hvala Božjoj Providnosti koja je vodila svaki moj korak.

## 9. LITERATURA

1. Svjetska zdravstvena organizacija. MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 2. izd. Medicinska naklada: Zagreb, 2012.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2162-72. doi: 10.1016/S0140- 6736(12)60820-4.
3. Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. *Gynaecol Perinatol*. 2015; 24 (1): 3-18.
4. Helenius K, Helle E, Lehtonen L. Amount of antenatal care days in a context of effective regionalization of very preterm deliveries. *J Pediatr*. 2015 Nov 18. pii: S0022-3476(15)01301-3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.062.
5. Rashidian A, Omidvari AH, Vali Y et al. The effectiveness of regionalization of perinatal care services - a systematic review. *Public Health*. 2014; 128 (10): 872-85. doi: 10.1016/j.puhe.2014.08.005.
6. Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; 88: 31- 8. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
7. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113 (3): 17-42. DOI: 10.1111/j.1471- 0528.2006.01120.x.
8. Gotsch F, Romero R, Erez O et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (2): 5-23
9. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015; 52 (2): 143-52. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.

10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Trends in care practices, morbidity and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314 (10): 1039-57. doi:10.1001/jama.2015.10244.
11. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol*. 2016 Jan 25. DOI: 10.1055/s-0035- 1571147
12. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2015; Nov 20. pii: dmV047.
13. Gerber AN. Glucocorticoids and the Lung. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 872: 279-98. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8\_12.
14. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Murphy KE. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (6): 1377- 84. doi: 10.1097/AOG.0000000000000840.
15. Meller CH, Izbizky G, Otaño L. Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113 (4): 345-51. doi:10.1590/S0325- 00752015000400012.
16. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5: 6. CD002255. doi:10.1002/14651858.CD002255.pub2.
17. Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (1): 16-22. doi: 10.1016/j. ajog.2015.01.054.
18. Lemons JA, Bauer CR, Oh W. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001; 107.

19. World Health Organisation. Fact Sheet. Reviewed November 2016. [Internet]. World Health Organisation; 2016 [ pristupljeno 17.6.2017.]. Dostupno na:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
20. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 309-403.
21. Lawn JE, Blencowe H, Oza S et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet. 2014; 384 (9938): 189-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7.
22. Larroque B, Ancel PY, Marret S, i sur. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5 year old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet. 2008; 371(9615):813(20).
23. Ambalavanan N. Fluid, Electrolyte, and Nutrition Management of Newborn [Internet]. Medscape [ pristupljeno 17.6.2017.]. Dostupno na:  
<http://emedicine.medscape.com/article/976386-overview#a1>
24. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG and Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. [Internet] Cochrane Neonatal Group; 2010 [ pristupljeno 17.6.2017.] Dostupno na:  
<http://www.thecochranelibrary.com>
25. Waldron S, MacKinnon R. Neonatal thermoregulation. Infant 2007; 3 (3): 101-104.
26. World Health Organisation. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcome. [Internet] World Health Organisation; 2016 [ pristupljeno 17.6.2017.]. Dostupno na:  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birth-guideline/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/)
27. Bennet L, Booth LC, Drury PP, Quaedackers JSL, Gunn AJ. Preterm neonatal cardiovascular instability: does understanding the fetus help evaluate the newborn? Proceedings of the Australian Physiological Society. 2012; 43: 81-92.

28. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (2): 629-634.
29. Sangild PT. Gut Responses to Enteral Nutrition in Preterm Infants and Animals. *Experimental Biology and Medicine.* 2006; 231:1695-1711.
30. Hall NJ, Kiely E, Paediatric surgery, U: Novell R,ur. *Kirk's General Surgical Operations*, London: Churchill Livingstone; 2013. Str 561-577.
31. Gregory KE i sur. Necrotizing Enterocolitis in the Premature Infant. *Advances in Neonatal Care.* 2011; 11 (3): 155-163.
32. Yee WH i sur. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics* 2012; 129 (2): 298-303.
33. Carter BM. Treatment Outcomes of Necrotizing Enterocolitis for Preterm Infants. *JOGNN.* 2007; 36 (4): 377-385.
34. Allin B i sur. A UK wide cohort study describing management and outcomes for infants with surgical Necrotizing Enterocolitis. *Sci Rep* 2017; 7: 41149.
35. Eicher C i sur. Surgical Management of Extremely Low Birth Weight Infants with Neonatal Bowel Perforation: A Single-Center Experience and a Review of the Literature. *Neonatology* 2012; 101: 285–292.
36. Fitzgibbons SC i sur. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 44: 1072-1076.
37. Unal S, Ulubas ID, Yagmur BA, Arslan Z, Demirel N. Inguinal Hernia Development in VLBW infants. *Eur J Pediatr Surg* 2016; 5 (4) 49.
38. Zamakhshary M, To T, Guan J, Langer JC. Risk of incarceration of inguinal hernia among infants and young children awaiting elective surgery. *CMAJ* 2008; 179(10):1001– 1005
39. Lee SL, Sydorak RM, Lau ST. Laparoscopic contralateral groin exploration: is it cost effective? *J Pediatr Surg* 2010; 45 (4): 793–795

40. Pandey R, Dako J, Venus S, Kumar D, Mhanna M. Early versus Late Inguinal Hernia Repair in Extremely Low Birth Weight Infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016, DOI: 10.1080/14767058.2016.1253059
41. Chang SJ, Chen JYC, Hsu CK, Chuang FC, Yang SSD. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia* 2016; 20 (4):559-563.
42. Schier F. Laparoscopic surgery of inguinal hernias in children – initial experience. *J Pediatr Surg* 2000 ; 35 : 1331 – 1335.
43. Chan KL, Hui WC, Tam PKH. Prospective, randomized, single-center, single-blind comparison of laparoscopic vs. open repair of pediatric inguinal hernia. *Surg Endosc* 2005 ; 19 : 927 – 932.
44. Nah SA i sur. Surgical Repair of Incarcerated Inguinal Hernia in Children: Laparoscopic or Open? *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21: 8 – 11.
45. Lambertz A. Spinal anesthesia for inguinal hernia repair in infants: a feasible and safe method even in emergency cases. *Pediatr Surg Int* 2014; 30:1069–1073.
46. Singh V, Pathak M: Congenital Neonatal Intestinal Obstruction. Retrospective Analysis at Tertiary Care Hospital. *J Neonatal Surg* 2016 Oct 10. doi: 10.21699/jns.v5i4393
47. Verma A, Rattan KN, Yadau R. Neonatal Intestinal Obstruction: A 15 Year Experience in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (2): 10-13.
48. MacKinlay GA, Surgical pediatrics, U: McIntosh N, ur. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, London: Elsevier Limited; 2008. Str 1603-1626.
49. McNamara PJ, Prematurity and Cardiac Disease, U: Anderson RH, ur. Pediatric Cardiology, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. Str 181-196.
50. Puri P, Newborn surgery, Dublin; Edward Arnold; 2nd edition 2011.



51. Batinica S, Bogović M. Urođene anomalije koje zahtijevaju hitno kirurško zbrinjavanje. Paediatr Croat 2004; 48, 107-110.
52. MacKinlay GA, Surgical pediatrics, U: McIntosh N Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, London: Elsevier Limited; 2008. Str 1603-1628.
53. Matary AA, Munshi HH, Abozaid S, Qaraqi M, Wani TA, Abu-Shaheen AK. Characteristics of Neonatal Pneumothorax in Saudi Arabia: Three Years' Experience. Oman Medical Journal 2017; 32, 135-139.
54. Garcia-Prats JA, Saunders RA. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. U: UpToDate, Coats DK UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [ pristupljeno 17.6.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
55. Garcia-Prats JA, Saunders RA. Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis. U: UpToDate, Coats DK UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [ pristupljeno 17.6.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
56. Pang LM. Anesthesia for ex-premature infants and children. U: UpToDate, Crowley M UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017[ pristupljeno 17.6.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
57. Michelet D, et al. Postoperative complications following neonatal and infant surgery: Common events and predictive factors. Anaesth Crit Care Pain Med (2016).
58. Stey AM, et al. A risk calculator predicting postoperative adverse events in neonates undergoing major abdominal or thoracic surgery. Journal of Pediatric Surgery 2015; 50, 987-991.

## SLIKE

Slika 1. McNamara PJ, Prematurity and Cardiac Disease, U: Anderson RH, ur. Pediatric Cardiology, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. Str 181-196.

Slika 2. MacKinlay GA, Surgical pediatrics, U: McIntosh N Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, London: Elsevier Limited; 2008. Str 1603-1628.

## TABLICA

Tablica 1. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 309-403.

## 10. ŽIVOTOPIS

IME I PREZIME: Petra Makar

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 23.5.1992., Zabok

OBRAZOVANJE:

2011.- 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2007. - 2011. Srednja škola Krapina, opća gimnazija

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu

DODATNE INFORMACIJE:

listopad 2013. – srpanj 2014.: demonstratura na Katedri za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

listopad 2014. – siječanj 2015.: demonstratura na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

srpanj 2014.: položen tečaj BLS/AVD Basic Life Support uz upotrebu AVD- a

listopad 2015. – svibanj 2017.: demonstratura na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

svibanj 2015.: položen tečaj ILS – Immediate Life Support

listopad 2016. – srpanj 2017.: demonstratura na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu